

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 14 日 (14.12.2000)

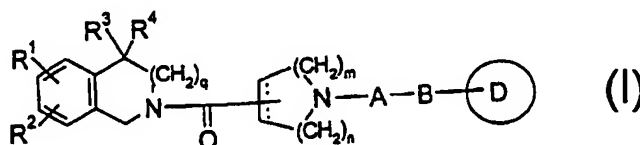
PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/75133 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 417/14, A61K 31/4725, 31/538, A61P 9/10
- (74) 代理人: 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03564
- (22) 国際出願日: 2000 年 6 月 1 日 (01.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/156217 1999 年 6 月 3 日 (03.06.1999) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 渡辺俊博 (WATANABE, Toshihiro) [JP/JP]. 掛札昭夫 (KAKEFUDA, Akio) [JP/JP]. 岡崎利夫 (OKAZAKI, Toshio) [JP/JP]. 増田典之 (MASUDA, Noriyuki) [JP/JP]. 和田浩一 (WADA, Koichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL ISOQUINOLINE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 新規なイソキノリン誘導体又はその塩



(57) Abstract: Novel isoquinoline derivatives represented by general formula (I) or salts thereof which have an I_r current inhibitory effect without any serious side effects such as convulsion; and drugs, in particular, cardiac rate lowering agents containing these compounds as the active ingredient. Namely,

dialkoxy-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-carboxylpiperidino-3,4-dialkoxypropanamide derivatives, etc. which have an I_r current inhibitory effect and are useful, as cardiac rate lowering agents, particularly in preventing ischemic heart diseases such as precordial anxiety (thoracic precordial anxiety) and myocardial infarct, and circulatory diseases such as congestive heart failure and arrhythmia (supraventricular arrhythmia, etc.).

[続葉有]

BEST AVAILABLE COPY



(57) 要約:

下記 (I) で表される本発明化合物は、医薬、殊に I₁電流阻害作用を有し、かつ痙攣等の重篤な副作用を伴わない、新規なイソキノリン誘導体又はその塩、更に、それらの化合物を有効成分とする医薬、特に心拍数低下剤に関する。即ち、I₁電流阻害作用を有し、心拍数低下剤として特に狭心症（胸部狭心症）や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全及び不整脈（上室性不整脈等）等の循環器系疾患の予防に有用である。本発明は、ジアルコキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-カルボニルピペリジノ-3,4-ジアルコキシプロパンアニリド誘導体などに関する。

明 細 書

新規なイソキノリン誘導体又はその塩

技術分野

本発明は、医薬、殊に I_h 電流阻害作用を有し、かつ痙攣等の重篤な副作用を伴わない、新規なイソキノリン誘導体又はその塩、更に、それらの化合物を有効成分とする医薬、特に心拍数低下剤に関する。

背景技術

心拍数低下作用を有する薬剤として、従来から神経伝達物質受容体およびイオンチャネルへ作用する薬剤が知られており、前者ではアデノシン受容体作動薬、 M_2 ムスカリニック受容体作動薬および β アドレナリン作動性受容体拮抗薬等が、また、後者ではカルシウムチャネル抑制薬が代表的なものとして挙げられる。心拍数を低下させるこのような薬剤は、心筋における酸素の供給と需要との間の平衡失調から生じる種々の臨床症状、たとえば狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患、あるいは不整脈、心不全などの循環器疾患の予防および治療薬として有用であることが確認されている。しかしながら、これらの薬剤は心拍数低下作用ばかりでなく、房室伝導および心臓収縮機能に対する過度な抑制作用等、あるいは血圧低下作用を有しており、時には完全な心停止につながる作用を発現することもあるため、特に心機能が低下している患者への使用が危惧されていた。

一方、心臓の生理的ペースメーカー活動を有する洞房結節や、刺激伝導系を構成する房室結節やヒス束、プルキンエ線維などの細胞では、自発的に電気的興奮を生じることが知られている。心臓のペースメーカー活動を有する細胞においてナトリウムイオンやカリウムイオン等の陽イオンに対する透過性に選択性が無く、膜電位の過分極により活性化され、また、 β 受容体刺激により活性化されるイオン電流の存在が確認され、 I_h 電流 (current I_h) と名付けられている (DiFrancesco D. et al. J. Physiol. 377: 61-88, 1986, Irisawa H. et al. Physiol. Rev. 73:197-227, 1993; DiFrancesco D., Annu. Rev. Physiol., 55: 455-472, 1993)。心臓においてこの I_h 電流は、ペースメーカー活動を有する細胞の拡張期脱分極の形成に寄与し、心拍数調節を行う電流であると考えられている。

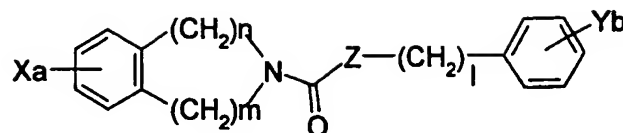
従って、この拡張期脱分極の傾きを規定している I_h 電流を阻害することによって心拍数を低下させる作用が期待される。実際 I_h 電流を阻害して心拍数低下作用を発現する新しいタイプの薬剤が最近報告されている。このような I_h 電流阻害剤は、房室伝導および心臓収縮機能を過度に抑制することなく、心拍数を選択的に低下させ、そしてまた心筋の酸素消費量を減少させることができる。よって、 I_h

電流阻害剤は房室伝導および心臓収縮機能に対する過度な抑制作用、あるいは心停止作用が無い点で従来の各種受容体作動薬やカルシウムチャネル抑制薬等の活性と区別される。ゆえに、 I_f 電流阻害剤は副作用の少ない虚血性心疾患（例えば狭心症、心筋梗塞等）や循環器系疾患（不整脈、心不全等）の予防および治療剤になりえるものと期待される。さらに、麻酔を用いた手術時等において、過度に上昇した心拍数を抑制し、心拍数を一定の状態に管理する場合においても有用である。

また、ペースメーカー活動を有する細胞ばかりでなく、通常はペースメーカー活動を有することが無い固有心筋細胞、即ち心房筋や心室筋細胞にもこの I_f 電流の性質（陽イオンに対する透過性に選択性が無く、過分極により活性化され、 β 受容体刺激により活性化される）と類似するイオン電流が存在することが報告されている（Hangang Yu, Circ. Res. 72: 232-236, 1993）。心不全あるいは高血圧等のある種の病態において固有心筋細胞でも自発的に電氣的興奮を生じ、これらの細胞から活動電位を記録すると活動電位が再分極した後の電氣的拡張期に、膜電位が徐々に脱分極していく拡張期脱分極が観察される。これらの病態において I_f 電流の増加が確認され、この拡張期脱分極の形成に I_f 電流が寄与しており、異所性自動能の亢進あるいは撃発活動（トリガード・アクティビティ）の原因となっていると予想されている（Elisabetta, G. et al., Circulation 94:1674-1681, 1996; Elisabetta, G. et al., Circulation 95: 568-571, 1997）。従って、 I_f 電流阻害剤はこれらの病態における異所性自動の亢進あるいは撃発活動（トリガード・アクティビティ）の抑制に有用と考えられている。

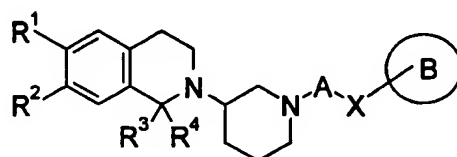
心拍数低下作用を有する化合物として知られるザテブラジン（Zatebradine）はその作用が I_f 電流阻害作用に基づくものであることが知られている。しかしながらザテブラジンは心拍数低下作用とともに視障害が発現することが報告されている（William H. Frishman, J. Am. Coll. Cardiol. 26: 305-312, 1995; Stephen P. Glasser et al., The American Journal of Cardiology, 79: 1401-1405, 1997）。これは I_f 電流に類似した性質を有する電流（ I_h 電流）が別細胞に存在することが知られているが（Shaul Hestrin, J. Physiol. 390: 319-333, 1987）、ザテブラジンは I_f 電流と同時に I_h 電流をも阻害してしまうために、このような視障害が発現するものと予想されている。 I_f 電流阻害剤の研究においては I_h 電流阻害作用との分離が1つの課題となっている。

抗不整脈作用又は血管拡張作用を有する化合物として、下記一般式で示される β アミノ酸アミド誘導体が報告されている（特開平2-138172号）。しかしながら I_f 電流阻害作用についての記載はされていない。



(式中の記号は上記公報参照)

また、本発明者らは下記一般式で示される2-(3-ピペリジル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体を、心拍数低下作用を有する化合物として報告している(WO98/13364号)。

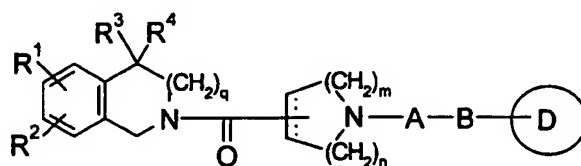


(式中の記号は上記公報参照)

発明の開示

本発明者らは、 I_h 電流を阻害する薬剤につき鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体が、 I_h 電流を阻害し、心臓において心拍数低下作用を有することを知見し、かつ痙攣等の重篤な副作用を伴わないことを確認し、本発明を完成した。

即ち、下記一般式(1)で示されるイソキノリン誘導体又はその塩、及び誘導体又はその塩を有効成分とする医薬、殊に、 I_h 電流阻害剤、中でも心拍数低下剤、心不全治療剤、及び不整脈治療剤である医薬に関する。



(1)

(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。)

A: 低級アルキレン、

B: $-C(=O)-NR^5-$ 、又は $-NR^5-C(=O)-$

R^1 、及び R^2 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、

R^3 、 R^4 、及び R^5 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、

D環：置換されていてもよい炭化水素環、又は置換されていてもよいヘテロ環、

m：1、2、又は3、

n：0、又は1、

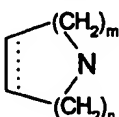
q：1、又は2)

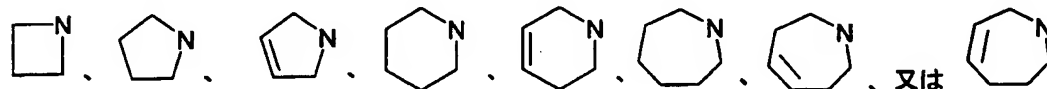
本発明化合物は構造中に必ずアミド部分を有する点に化学構造上の特徴を有し、強い、電流阻害作用を示し、かつ痙攣等の副作用を伴わない優れたプロフィールを有する。

以下、本発明化合物(I)を詳細に説明する。

本発明の一般式の定義において、特に断らない限り、「低級」なる用語は炭素数が1～6個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1～4の低級アルキルであり、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルである。「低級アルキレン」としては、好ましくはメチレン、エチレン、プロピレン、又はメチルメチレンである。

式中  は、好ましくは、



を表す。中でも6員環が特に好ましい。

「炭化水素環」としては、飽和若しくは不飽和の、単環若しくは縮合炭化水素環であり、「アリール」又は「シクロアルキル」が挙げられるが、特に「アリール」が好ましい。

「アリール」としては、好ましくは炭素数6～14のアリールであり、アリールの任意の炭素原子に水素原子が付加されたジヒドロ体、テトラヒドロ体、ヘキサヒドロ体等も含む。より好ましくはフェニル、又はナフタレンである。

「ヘテロ環」としては、酸素原子、硫黄原子あるいは窒素原子からなるヘテロ原子を1～4個含有するヘテロアリール、又は飽和ヘテロ環を意味し、ヘテロアリールは、5～6員単環ヘテロアリール（フリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジル等）、5～6員ヘテロアリールが2つ縮合した二環式ヘテ

ロアリール (ナフチリジニル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾチアゾリル、ピリドインドリル等) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。飽和ヘテロ環は 5~7 員の環が好ましく、ピペリジル、ピペラジニルが特に好ましい。

「置換されていてもよい炭化水素環」又は「置換されていてもよいヘテロ環」の「置換基」としては、通常これらの環に置換し得る基であればいずれでもよい。好ましくはハロゲン原子 (F、Cl、Br、I)、低級アルキル、低級アルケニル (ビニル等)、低級アルキニル (エチニル等)、-OH、-SH、ハロゲン低級アルキル (トリフルオロメチル等)、-O-ハロゲン低級アルキル、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-CO-O-低級アルキル、-O-低級アルケニル-CO-O-低級アルキル、-COOH、-SO₂-低級アルキル、-SO-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO-NH₂、-CO-NH-低級アルキル、-CO-N (低級アルキル)₂、-NO₂、-CN、-NH₂、-NH-低級アルキル、-N (低級アルキル)₂、-O-低級アルキレン-O-、-NH-CO-低級アルキル、及びケトン (=O) 等が挙げられる。これらの置換基は 1~5 個、好ましくは 1~3 個で置換されていてもよい。

本発明化合物 (1) は、少なくとも 1 個の不斉炭素原子を有し、これに基づく (R) 体、(S) 体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。また、置換基の種類によっては、幾何異性体又は互変異性体が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を全て包含する。

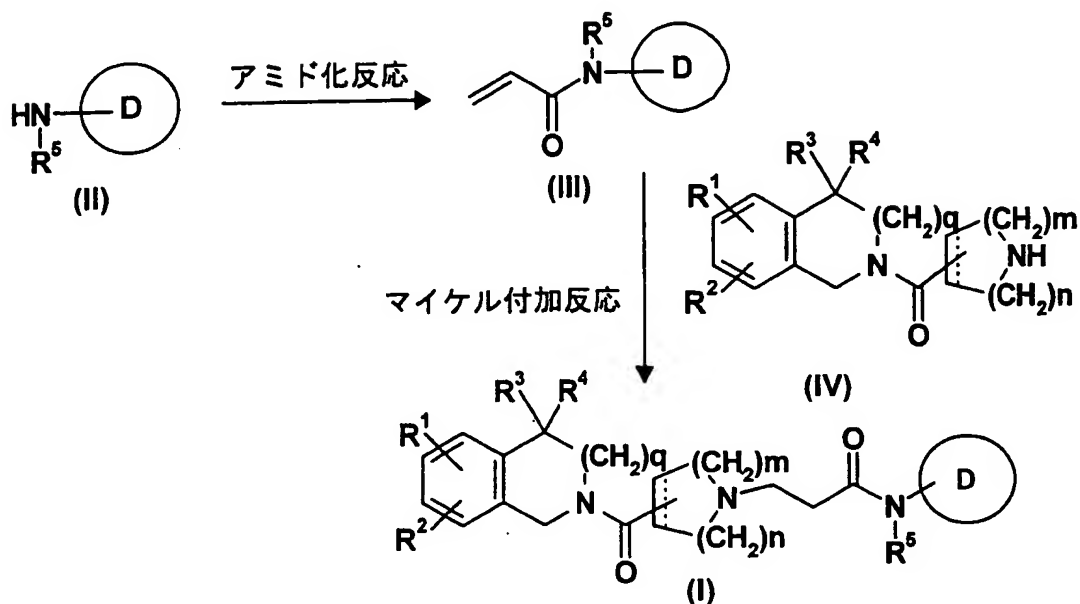
本発明化合物 (1) は酸と塩を形成する場合がある。かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等との鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。さらに、本発明には化合物 (1) の水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質も包含される。

なお、本発明化合物には、生体内において代謝されて前記一般式 (1) を有する化合物またはその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985) に記載されている基や、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163~198 頁に記載されている基が挙げられる。

(製造法)

本発明化合物(Ⅰ)は、種々の製造法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法について説明する。

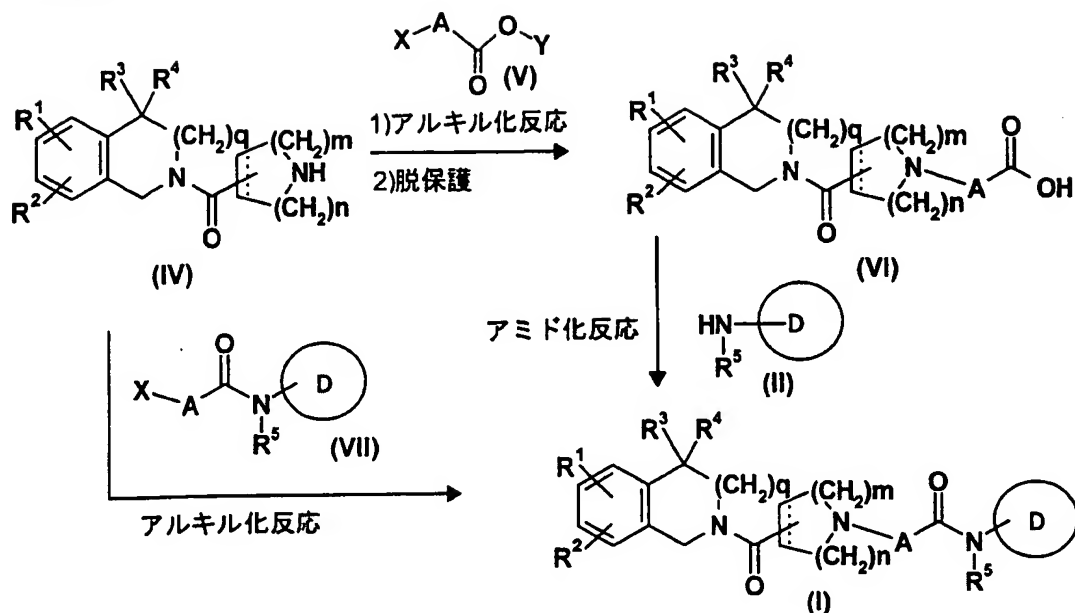
第1製法



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 、 n 、 q 、及びD環は前記の意味を有する。)

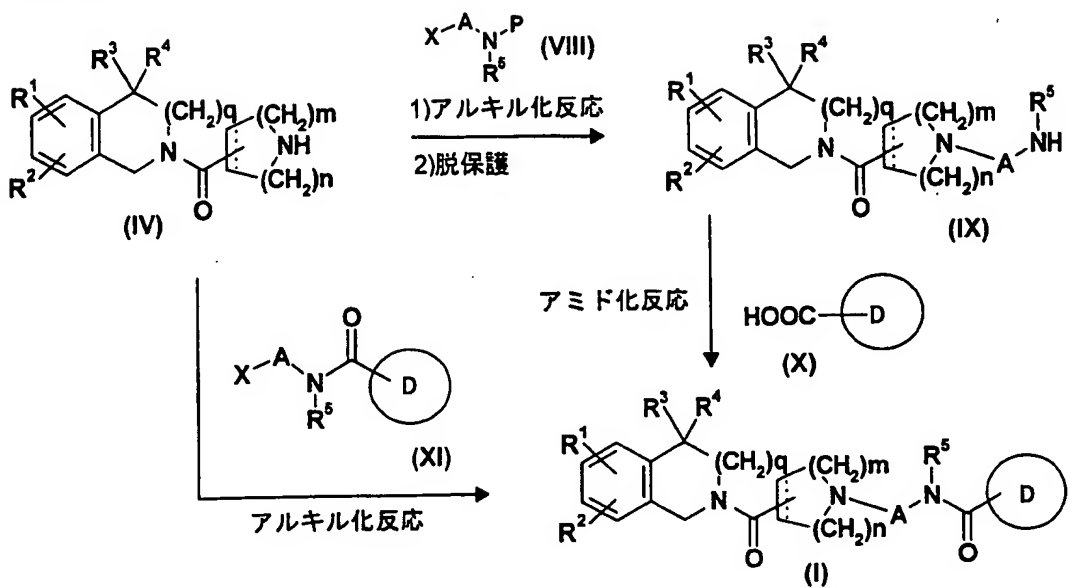
本製法は、アミノ化合物(Ⅱ)をアクリル酸を用いてアミド化反応させ、化合物(Ⅲ)を得、続いて(Ⅲ)を環状アミノ化合物(Ⅳ)にマイケル付加反応させ、本発明化合物(Ⅰ)を得る方法である。

アミド化反応としては酸クロライド、酸プロマイドのような酸ハライド、酸アジド、*N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、*p*-ニトロフェノールや*N*-ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、カルボジイミダゾール(CDI)等の縮合剤等を用いることができる。マイケル付加反応は、例えばトルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジクロロエタン、アルコール、ジオキサン等の溶媒中で氷冷下或いは室温、加温条件下で行えばよい。また、添加物としてトリエチルアミン、トリトンB、水酸化カリウム等を加えても良い。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 m 、 n 、 q 、及び D 環は前記の意味を有し、 X は脱離基、 Y は保護基を意味する。)

本製法は、環状アミノ化合物 (IV) に化合物 (V) を用いて常法のアルキル化反応を付した後、カルボン酸の保護基を脱保護して化合物 (VI) を得、続いてアミノ化合物 (II) と常法のアミド化反応により縮合させる方法、若しくは環状アミノ化合物 (IV) に別途合成した化合物 (VII) をアルキル化させる方法である。

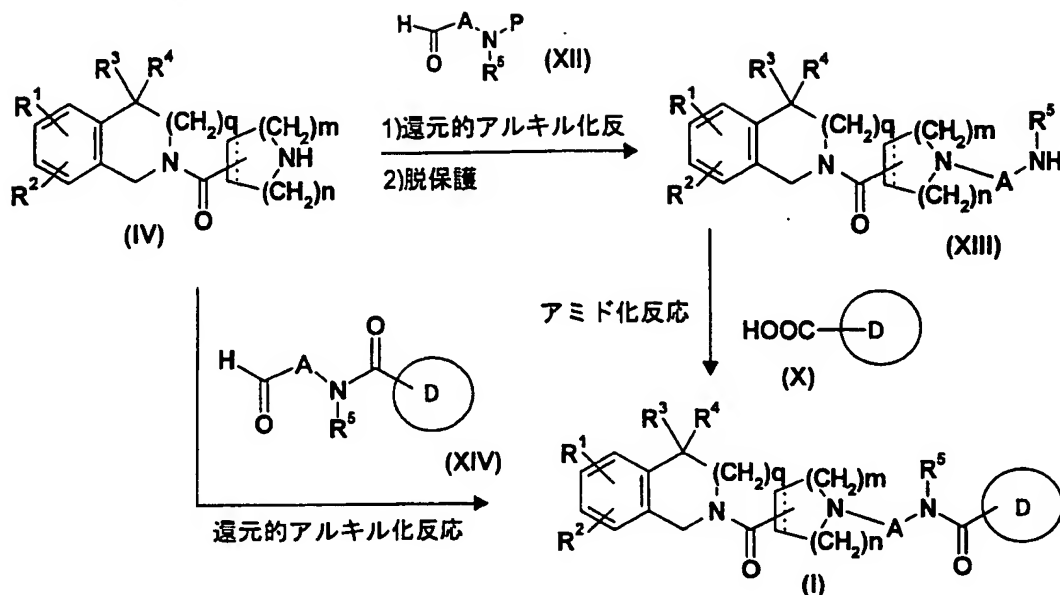


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A 、 m 、 n 、 q 、 D 環及び X は前記の意味を有し、 P は保護基を意味する)

本製法は、環状アミノ化合物 (IV) に化合物 (VIII) を用いて常法のアルキル化反応を付した後、アミノ基の保護基を脱保護して化合物 (IX) を得、続いてカルボン酸 (X) またはその誘導体と常法の

をアルキル化させる方法である。

第4製法



(式中、 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, A, P, m, n, q, D$ 環及びXは前記の意味を有する。)

本製法は、環状アミノ化合物 (IV) に化合物 (XII) を用いて常法の還元的アルキル化反応を付した後、アミノ基の保護基を脱保護して化合物 (XIII) を得、続いてカルボン酸 (X) またはその誘導体と常法のアミド化反応により縮合させる方法、若しくは環状アミノ化合物 (IV) に別途合成した化合物 (XIV) を用いて常法の還元的アルキル化反応を行う方法である。還元的アルキル化反応は環状アミノ化合物 (IV) に化合物 (XII)、若しくは (XIV) を反応させ、生成するシッフ塩基を単離するか、せずして次いで該シッフ塩基を還元する方法である。還元は金属水素化錯体 (水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等)、或いはボラン等の還元剤を加えて反応させるか、水素添加により行うことができる。

上記各製造法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物等各種の溶媒和物として単離・精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造することができる。

単離、精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離でき、光学異性体は一般的なラセミ分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は適当な光学活性な原料化合物より合成することもできる。

分別結晶化としては、酒石酸誘導体、マンデル酸誘導体、カンファースルホン酸誘導体などの光学

活性な有機酸を用いる分別結晶化が好適に行われる。溶媒は光学分割の効率よく行われる溶媒が適宜選択される。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、 I_f 電流を阻害する作用を有し、選択的に心拍数を低下させ、心筋の酸素消費量を減少させる強力で特異的な活性を示すことより、狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患、うっ血性心不全や不整脈等の循環器系疾患の予防・治療剤として有用である。

本発明化合物は特に心筋酸素の供給と消費との間から生じる種々の臨床症状、たとえば胸痛、狭心症、心筋梗塞及びこれに付随する不整脈の予防又は処置に、及び不整脈、特に上室性不整脈の予防又は処置に有用性が高い。

また、本発明化合物は血管血行動態圧を制限することによって、アテローム硬化症、特に冠状動脈アテローム硬化症の合併症を減少させる作用が期待される。更に本発明化合物は過度に上昇した心拍数を抑制し、一般の外科手術の際等心拍数を一定の状態に管理する場合においても有用な薬剤である。

本発明化合物は、上記心拍数低下作用において、 I_f 電流に対して直接作用するため、房室伝導や心臓収縮機能に対する抑制作用がなく、視障害に対する心拍数低下作用の選択性も高いことが確認されている。また、心臓において活動電位の形成に寄与するイオン電流として、 I_f 電流の他に、Na チャネル、K チャネルならびにCa チャネルを透過する電流等が存在することが知られているが、本発明化合物は心臓に存在する、 I_f 電流以外の上記イオン電流に対して、 I_f 電流を阻害する用量において顕著な阻害作用を示さないことから、 I_f 電流以外の電流阻害に起因する副作用が少ないことも期待される。また、本発明化合物は痙攣等の重篤な副作用を伴わない。よって本発明化合物は副作用の少ない心拍数低下剤として前記の種々の疾患の予防・治療に有用である。また、本発明化合物は、心筋梗塞あるいは高血圧等のある種の病態において、 I_f 電流に起因する異所性自動能の亢進あるいは撃発活動（トリガード・アクティビティ）の抑制剤としても有用である。

さらに、本発明化合物は、 I_f 電流を阻害することにより心拍数を低下させることから、心不全治療剤、又は不整脈治療剤としても有用である。

本発明化合物における薬理効果は以下に示す試験方法によって確認された。

(試験方法)

1. I_f 電流阻害作用試験

I_f 電流阻害作用試験は Robert E. et al. Br. J. Pharmacol. 110: 343-349, 1993 に準じた方法により試験した。

<心筋単離>

重量約 200~400g の雄性ハートレー系モルモットを頸部により気絶させた後、頸動脈の切断により放血させながら速やかに心臓を摘出した。95%酸素+5%炭酸ガスの混合ガスを十分に通気した Tyrode's 液中に心臓を移し洞房結節（ペースメーカー）部位（約 3×5 mm）を切り出した。切り出した洞房結節をコラゲナーゼ（ヤクルト社製）を含む (1.5 mg/ml) Ca^{2+} 除去 Tyrode 液中で 37℃、約 30 分間の酵素処理をした。その後、 K^+ rich solution ("KB recovery solution") 中で 4℃、1 時間以上静置した。処理が終わった洞房結節部位を注射針でミンスし、さらにピペッティングを行うことで単離心筋細胞を得た。

<電流測定>

得られた単離心筋を専用チャンバーに撒き、自発収縮を行っている紡錘形の細胞に対してパッチクランプ法 (whole cell mode) を適用した。保持電位を -40 mV とし、この電位から -10, -20, -30, ..., -80 mV まで順次過分極パルス (1 秒間) を与えることで I_f 電流を惹起した。-80 mV の過分極パルスによる I_f 電流が最も大きかったことから、薬効評価は -80 mV のパルスにより惹起された I_f 電流に対する被検化合物の作用を評価した。

<薬効評価>

被検化合物を含む細胞外液 (Tyrode 液) を灌流し始め、5 秒間隔で -80 mV の過分極パルスにより I_f 電流を惹起し、約 100 パルス目 (約 8 分) まで記録した。薬物の作用は 90 パルス以上で飽和状態に達することが確認された。被検化合物の I_f 電流阻害作用は薬液灌流前および 90 パルス以後で得られた I_f 電流をそれぞれ測定し I_f 電流を 50% 阻害する物質の濃度 (IC_{50}) で比較した。

結果：本発明の実施例化合物の IC_{50} 値は、 $10^{-8}M \sim 10^{-5}M$ であった。

2. 心拍数低下作用試験

心拍数低下作用試験は Walter K. et al. Eur. J. Pharmacol. 104(1-2): 9-18, 1984 に準じた方法により試験した。

重量約250～400gの雄性ハートレイ系モルモットを頸部より気絶させた後、放血、致死させ心臓を摘出した。95%酸素+5%炭酸ガスを十分に通気したTyrode's液中において右心房標本を作製した。標本はステンレス鋼性フックに装置し、95%酸素+5%炭酸ガスを十分に通気したTyrode's液を満たしたマグナス管内に負荷張力1.0gをかけて懸垂し、自発的に振動する心拍数を記録した。標本を懸垂した後、一時間以上の安定期間を置いた後、被験化合物を30～45分間隔で累積的にマグナス管内に添加し、物質投与30分後の値から濃度-作用曲線を求め効果を判定した。心拍数低下作用は被験物投与前における自発的心拍数を30%減少する物質の濃度(EC_{30})で比較した。その結果、本発明化合物は強い心拍数低下作用を示した。本試験の結果を表Aに示す。

表A

本発明化合物	心拍数低下作用 ($EC_{30}\mu M$)	本発明化合物	心拍数低下作用 ($EC_{30}\mu M$)
実施例2	0.30	実施例26	0.24
実施例4	0.57	実施例27	0.41
実施例5	0.38	実施例29	0.29
実施例6	0.32	実施例37	0.30
実施例9	0.27	実施例38	0.29
実施例10	0.27	実施例40	0.33
実施例12	0.27	実施例49	0.29
実施例14	0.47	実施例50	0.31

3. 痙攣発現試験

重量250～350gの雄性ウィスター系ラットを覚醒下でケージ内に固定し、被験化合物を尾静脈より投与した。被験化合物は20 mg/kg i.v.あるいは40 mg/kg i.v.の投与量で各個体について1用量の投与を行った。被験化合物投与後、動物を非拘束下にてその行動を約1時間観察した。被験化合物のラット自発行動に対する影響を観察期間中における痙攣の有無にて評価した。

その結果、本発明化合物には、40 mg/kgの静脈内投与においても痙攣誘発作用を示さない化合物があったが、背景技術で引用した、特開平2-138172号の実施例8の化合物、WO98/13364号の実施例24、及び33の化合物は、その半分の投与量である、20 mg/kgの静脈内投与において痙攣誘発作用を示した(表B)。

表B

本願実施例化合物 及び対照化合物	投 与 量	一般所見
実施例2	40 mg/kg	異常所見なし
実施例4	40 mg/kg	異常所見なし
実施例5	40 mg/kg	異常所見なし
実施例6	40 mg/kg	異常所見なし
実施例9	40 mg/kg	異常所見なし
実施例10	40 mg/kg	異常所見なし
実施例14	40 mg/kg	異常所見なし
実施例26	40 mg/kg	異常所見なし
実施例27	40 mg/kg	異常所見なし
実施例28	40 mg/kg	異常所見なし
実施例29	40 mg/kg	異常所見なし
実施例30	40 mg/kg	異常所見なし
実施例37	40 mg/kg	異常所見なし
実施例38	40 mg/kg	異常所見なし
実施例40	40 mg/kg	異常所見なし
実施例47	40 mg/kg	異常所見なし
実施例49	40 mg/kg	異常所見なし
実施例50	40 mg/kg	異常所見なし
特開平2-138172号の実施例8 (対照化合物)	20 mg/kg	痙攣
WO98/13364号の実施例24 (対照化合物)	20 mg/kg	痙攣
WO98/13364号の実施例33 (対照化合物)	20 mg/kg	痙攣

上記の結果から、本発明化合物の構造的特徴であるアミド部分を導入することにより、本発明化合物は痙攣誘発作用を示さず、かつ有効に、電流を阻害し、心拍数低下作用を示すことが明らかとなった。

本発明化合物、又はその塩の一種又は二種以上を含有する医薬組成物は、通常の製薬学的に許容される担体を用いて調製される。

本発明における医薬組成物の投与は経口投与、又は注射剤、坐剤、経皮剤、吸入剤若しくは膀胱内注入等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.1mg/kg～100mg/kg程度であり、これを一回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常成人1回当たり、0.01mg/kg～10mg/kgの範囲で1日に1回～複数回投与される。

製剤用の担体としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、寒天、ペクチン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、カカオバター、オリーブ油、ゴマ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、アラビアゴム、ポリソルベート80(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラ

ギン酸)のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保管フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明の目的化合物及び製造方法を更に説明するが、本発明はこれら実施例によって何ら限定されるべきものではない。なお、本発明化合物の原料化合物の製造方法を参考例として記載する。

参考例1

3,4-ジメトキシアニリン4.6gのテトラヒドロフラン溶液(30ml)とトリエチルアミン5.0ml、アクリル酸クロライド2.68mlを用いて常法のアシル化反応を行うことにより3,4-ジメトキシアクリルアニリド5.22gを白色結晶として得た。

参考例1と同様に参考例1-1~1-9の化合物を合成した(後記表1)。

参考例2

(±)-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン2.53gのジクロロメタン溶液(40ml)とN-(tert-ブチルオキシカルボニル)ニペコチン酸3.0g、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩3.0g、1-ヒドロキシベンズotリアゾール0.89gを用いて常法のアミド化反応を行うことにより(±)-6,7-ジメトキシ-2-[[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ピペリジル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン3.77gを得た。更に、(±)-6,7-ジメトキシ-2-[[1-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ピペリジル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン3.77gを4規定塩酸含有酢酸エチル溶液10mlを用いて常法に従い脱保護を行い(±)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩2.30gを無色結晶として得た。

参考例2と同様に参考例2-1~2-11の化合物を合成した(後記表1)。

参考例3

(±)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩3.19gを常法に従い脱塩した後、得られた残渣のアセトニトリル溶液(30ml)とN-(2-ブロモエチル)フタルイミド2.85g、炭酸カリウム1.55gを用いて常法のアルキル化反応を行うことにより(±)-6,7-ジメトキシ-2-[[3-(2-フタルイミドエチル)ピペリジル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン3.83gを得た。更に、(±)-6,7-ジメトキシ-2-[[3-(2-フタルイミドエチル)ピペリジル]カルボ

ニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 3.83g を 40%メチルアミン含有メタノール溶液 45ml を用いて常法に従い脱保護を行い、(±)-2-[(3-(2-アミノエチル)ピペリジル)カルボニル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 2.67g を黄色泡状物質として得た。

参考例 3 と同様に参考例 3-1~3-4 の化合物を合成した (後記表 1)。

参考例 4

2-(3, 4-ジメトキシフェニル)アセトニトリル 1.77g のジメチルホルムアミド溶液 (10ml) と水素化ナトリウム 1.00g、ヨウ化メチル 4.26g を用いて常法のアルキル化反応を行うことにより、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル 1.78g を得た。この 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル 1.75g のエタノール溶液 (30ml) と 28%アンモニア含有水溶液 3.0ml、ラネーニッケル 4.3g を用いて常法の接触水素添加反応を行うことにより、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピルアミン 1.59g を得た。更に、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピルアミン 1.58g のギ酸溶液 (8ml) とパラホルムアルデヒド 0.252g を用いて常法の環化反応を行うことにより、6, 7-ジメトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 1.34g を淡黄色油状物として得た。2-(3, 4-ジメトキシフェニル)アセトニトリル 1.77g のジメチルホルムアミド溶液 (10ml) と水素化ナトリウム 1.00g、ヨウ化メチル 4.26g を用いて常法のアルキル化反応を行うことにより、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル 1.78g を得た。この 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピオニトリル 1.75g のエタノール溶液 (30ml) と 28%アンモニア含有水溶液 3.0ml、ラネーニッケル 4.3g を用いて常法の接触水素添加反応を行うことにより、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピルアミン 1.59g を得た。更に、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-メチルプロピルアミン 1.58g のギ酸溶液 (8ml) とパラホルムアルデヒド 0.252g を用いて常法の環化反応を行うことにより、6, 7-ジメトキシ-4, 4-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 1.34g を淡黄色油状物として得た。

実施例 1

(±)-6, 7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 0.268g と 3, 4-ジメトキシアクリルアニリド 0.166g のトルエン懸濁液 (3ml) を加熱還流下一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=100:4) で精製した。得られたオイル状物質の酢酸エチル溶液 (8ml) に 4 規定塩酸含有酢酸エチル溶液 (0.227ml) を加え、溶媒を

減圧蒸留した。得られた残渣を酢酸エチル-エタノールから結晶化することにより(±)-3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパンアミド塩酸塩 0.337g を無色結晶として得た。

実施例2

(±)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 3.35g と 3,4-メチレンジオキシアクリルアニリド 1.91g を用い、実施例1に従って(±)-3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンアミド塩酸塩 4.95g を無色結晶として得た。

実施例3

(±)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 0.264g と 3,5-ジメトキシアクリルアニリド 0.150g を用い、実施例1に従って(±)-3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,5-ジメトキシフェニル)プロパンアミド 1/2 シュウ酸塩 0.243g を無色結晶として得た。

実施例4

(±)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 0.270g と 4-メトキシアクリルアニリド 0.132g を用い、実施例1に従って(±)-3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(4-メトキシフェニル)プロパンアミド塩酸塩 0.281g を無色結晶として得た。

実施例5

(R)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 7.80g と 3,4-メチレンジオキシアクリルアニリド 3.66g を用い、実施例1に従って(-)-3-[(R)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンアミド-L-酒石酸塩 11.2g を無色結晶として得た。

実施例6

(S)-6,7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 10.9g と 3,4-メチレンジオキシアクリルアニリド 5.24g を用い、実施例1に従って(+)-3-[(S)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンアミド-D-酒石酸塩 15.6g を無色結晶として得た。

実施例7

(±)-6, 7-ジメトキシ-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 0.65g に1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアセトニトリル(20ml)に溶解した。4-ブロモ酢酸エチルエステル0.32ml、炭酸カリウム0.32g を加え、80°Cで8 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=97:3)で精製し、得られたオイル状物質(0.78g)のエタノール溶液(7ml)に1 規定水酸化ナトリウム水溶液3.7ml を加え室温下で3 時間撹拌した。1 規定塩酸で中和後、反応液を減圧留去し、得られた残渣をトルエンで2 回共沸した。得られた残渣と3, 4-メチレンジオキシアニリン0.24g のテトラヒドロフラン(8ml)-DMF(8ml)混合溶液に1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩0.37g と1-ヒドロキシベンズトリアゾール0.12g を加え、室温下で一晩撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣に1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=93:7)で精製した。得られた残渣のメタノール溶液にシュウ酸0.12g を加えてシュウ酸塩とし、酢酸エチル-メタノール混合溶媒から結晶化することにより(±)-4-[3-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-*N*-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)ブタンアミドシュウ酸塩0.50g を無色結晶として得た。

実施例8

(±)-2-[(3-ピペリジル)カルボニル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 0.69g とブロモ酢酸エチル0.27ml を用い、実施例7に従って(±)-2-[3-(6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-*N*-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)エタンアミドシュウ酸塩0.04g を無色結晶として得た。

実施例9

(±)-2-[(3-(2-アミノエチル)ピペリジル)カルボニル]-6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン0.410g のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、ピペロニル酸0.220g、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩0.300g と1-ヒドロキシベンズトリアゾール0.090g を加え、室温下で一晩撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣に1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤

を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=50:1）で精製した後、得られた残渣のエタノール溶液に4規定塩酸含有酢酸エチル溶液0.40mlを加えて塩酸塩とした。アセトンから結晶化することにより(±)-N-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-3,4-メチレンジオキシベンズアミド塩酸塩0.240gを無色結晶として得た。

実施例10

(±)-2-[[3-(2-アミノエチル)ピペリジル]カルボニル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.500gと3-メトキシ安息香酸0.330gを用い、実施例9に従って(±)-N-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-3-メトキシベンズアミドシュウ酸塩0.437gを無色結晶として得た。

実施例11

(±)-2-[[3-(2-アミノエチル)ピペリジル]カルボニル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン0.720gと3,4-ジメトキシ安息香酸0.380gを用い、実施例9に従って(±)-N-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-3,4-ジメトキシベンズアミド塩酸塩0.520gを無色結晶として得た。

実施例1と同様に実施例12～25の化合物を合成した（後記表2）。

実施例9と同様に実施例26～51の化合物を合成した（後記表2）。

実施例52

N-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-N-メチルグリシンエチルエステル0.32gのテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(0.95Mヘキサン溶液)2.8mlを滴下し、アルゴン雰囲気下、-78℃で2時間攪拌した。反応液に1規定塩化アンモニウム水溶液(3ml)を加え、室温まで戻した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、粗製のN-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-N-メチルグリシナールを得た。

(±)-2-[3-(ピペリジル)カルボニル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩0.34gのテトラヒドロフラン(5ml)懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン(0.14ml)を加え、氷冷下で10分間攪拌した。反応液に粗製のN-(3,4-メチレンジオキシベンゾイル)-N-メチルグリシナールのテトラヒドロフラン(5ml)溶液、酢酸(0.057ml)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(0.25g)を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後減圧濃縮し、得られた残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝24：1）で精製した後、得られた残渣のメタノール溶液にシュウ酸0.028gを加えてシュウ酸塩とし、(±)-N-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-N-メチル-(3,4-メチレンジオキシ)ベンズアミドシュウ酸塩0.075gを淡黄色非晶性固体として得た。

実施例53

(+)-3-[(S)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンアミド9.32gのエタノール溶液にフマル酸2.07gを加え、減圧留去した後、エタノール/2-ブタノンより(+)-3-[(S)-3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-N-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンアミドフマル酸塩9.38gを無色結晶として得た。

以下表1に参考例の化学構造式及び物理化学的性状を、表2に実施例の化学構造式及び物理化学的性状を示す。また、表3に化学構造式を掲記する化合物は、前記実施例若しくは製造法に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

表中の記号は以下の意味を有する。Rf.:参考例、Structure:構造、Data:データ、Ex.:実施例、Salt:塩、m.p.:融点、NMR:核磁気共鳴スペクトル（TMSを内部標準とした）、 $[\alpha]_D$:旋光度、OMe:メトキシ、OEt:エトキシ、OiPr:イソプロポキシ、Me:メチル、L-TA:(L)-酒石酸、D-TA:(D)-酒石酸、Fu:フマル酸

表1

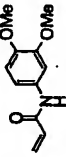
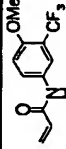
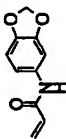
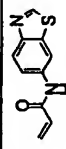
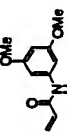
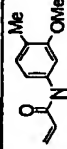
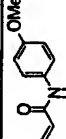
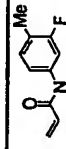
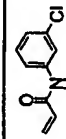
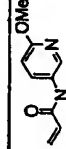
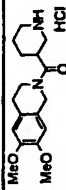
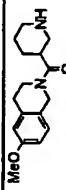
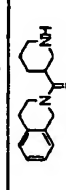

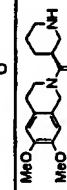
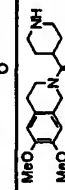
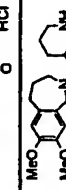
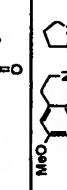
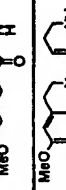
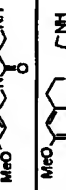
Rf.	Structure	Data	Rf.	Structure	Data
1		m.p. 106-107°C	1-5		m.p. 118-120°C
1-1		m.p. 157-158°C	1-6		m.p. 196-199°C
1-2		m.p. 98-100°C	1-7		m.p. 107-108°C
1-3		m.p. 97-98°C	1-8		m.p. 167-170°C
1-4		m.p. 102-105°C	1-9		m.p. 126-127°C

表1 (続き)

2		m. p. 235-237°C
2-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-1.54 (1H, m), 1.71-1.84 (3H, m), 2.63-2.92 (5H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.70-3.83 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.62-4.64 (2H, m), 6.68 (1H, s), 6.77 (1H, dd), 7.04 (1H, dd).
2-2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-1.55 (1H, m), 1.64-1.85 (3H, m), 2.63-3.08 (7H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 4.68-4.71 (2H, m), 7.15-7.23 (4H, m).
2-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-1.55 (1H, m), 1.71-1.85 (3H, m), 2.64-2.93 (5H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.61-4.65 (2H, m), 6.58-6.63 (2H, m).
2-4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.50-1.58 (1H, m), 1.72-1.85 (3H, m), 2.64-2.93 (5H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.61-4.65 (2H, m), 6.58-6.63 (2H, m).
2-5		m. p. 275-286°C
2-6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.45-1.81 (6H, m), 2.59-2.95 (7H, m), 3.59-3.89 (2H, m), 3.85-3.87 (6H, m), 4.41-4.61 (2H, m), 6.65-6.90 (2H, m).
2-7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.64-1.83 (3H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.76-2.88 (4H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.65-3.99 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51-4.68 (2H, m), 6.58-6.63 (2H, m).
2-8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.19-2.22 (2H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 2.99-3.03 (2H, m), 3.54-3.55 (2H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 3.86 (3H, s), 4.66 (2H, s), 5.99-6.01 (1H, m), 6.60-6.62 (2H, m).
2-9		m. p. 139-141°C

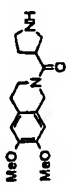
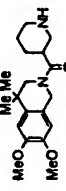
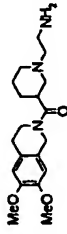
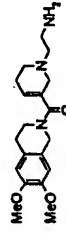
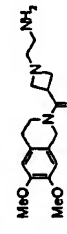
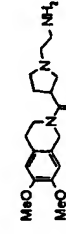
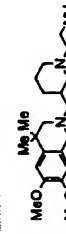
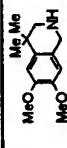
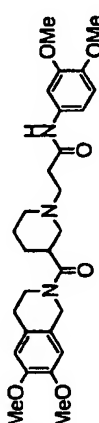
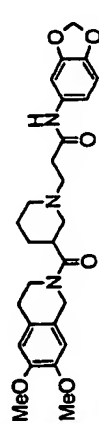
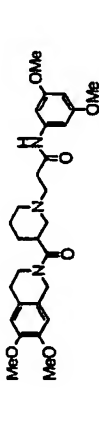
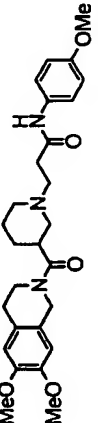
2-10		¹ H-NMR (ODCl ₃): 1.93-2.06 (2H, m), 2.71-2.89 (3H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.09-3.27 (3H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.80-3.92 (1H, m), 4.62-4.66 (2H, m), 6.58-6.63 (2H, m).
2-11		¹ H-NMR (ODCl ₃): 1.24 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.47-1.60 (1H, m), 1.72-1.89 (3H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 2.99-3.09 (2H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 3.84-3.87 (6H, m), 4.65-4.67 (2H, m), 6.53-6.57 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m).
3		¹ H-NMR (ODCl ₃): 1.50-1.72 (2H, m), 1.73-1.88 (2H, m), 1.98-2.35 (5H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 2.74-2.95 (6H, m), 3.65-3.82 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.62 (2H, d), 6.61-6.63 (2H, m).
3-1		¹ H-NMR (ODCl ₃): 2.30-2.32 (2H, m), 2.55 (2H, t), 2.63 (2H, t), 2.78-2.87 (4H, m), 3.18-3.19 (2H, m), 3.18-3.19 (2H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 3.86 (6H, s), 4.66 (2H, s), 5.94-5.96 (1H, m), 6.60-6.62 (2H, m).
3-2		¹ H-NMR (ODCl ₃): 2.49-2.53 (2H, m), 2.65-2.69 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.27-3.34 (2H, m), 3.48-3.54 (2H, m), 3.56-3.64 (2H, m), 3.79-3.83 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.39-4.65 (2H, m), 6.53-6.63 (2H, m).
3-3		¹ H-NMR (ODCl ₃): 2.04-2.18 (2H, m), 2.43-2.69 (4H, m), 2.75-2.84 (3H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.23-3.38 (1H, m), 3.69-3.73 (1H, m), 3.81-3.85 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.58-4.66 (2H, m), 6.57-6.63 (2H, m).
3-4		¹ H-NMR (ODCl ₃): 1.24 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.58-1.84 (4H, m), 1.99 (1H, brs), 2.20-2.30 (1H, m), 2.41-2.47 (2H, m), 2.77-2.83 (2H, m), 2.90-2.92 (2H, m), 3.47-3.64 (2H, m), 3.84-3.88 (6H, m), 4.65-4.67 (2H, m), 6.54-6.58 (1H, m), 6.77-6.80 (1H, m).
4		¹ H-NMR (ODCl ₃): 1.26 (6H, s), 2.84 (2H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.80 (1H, s).

表2

Ex.	Structure	Salt	Data
1		HCl	m. p. : 154-156°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.46-1.99 (4H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 2.80-3.09 (6H, m), 3.36-3.64 (6H, m), 3.71-3.72 (12 H, m), 4.45-4.70 (2H, m), 6.74-6.76 (1H, m), 6.79-6.82 (1 H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.26-7.30 (1 H, m), 10.15-10.22 (1H, m), 10.54 (1H, brs).
2		HCl	m. p. : 226-228°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.49-1.97 (4H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 2.80-3.12 (6H, m), 3.36-3.54 (6H, m), 3.71-3.73 (6H, m), 4.50-4.66 (2H, m), 6.75-6.76 (1H, m), 6.79-6.82 (1H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 6.96-7.00 (1H, m), 7.30-7.32 (1H, m), 10.25-10.34 (1H, m), 10.64 (1H, brs).
3		1/2 (CO ₂ H) ₂	m. p. : 187-192°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.36-1.86 (4H, m), 2.33-3.76 (25H, m), 4.46-4.66 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.73 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.83 (1H, s), 10.07 (1H, s).
4		HCl	m. p. : 211-213°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.46-2.04 (4H, m), 2.66-3.18 (6H, m), 3.30-3.89 (16H, m), 4.45-4.70 (2H, m), 6.74-6.90 (4H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 10.17-10.26 (1H, m), 10.70 (1H, brs).

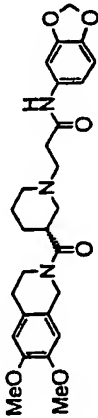
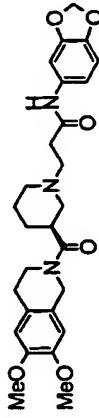
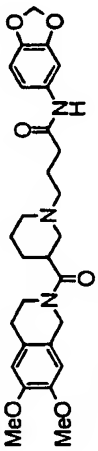
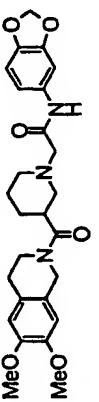
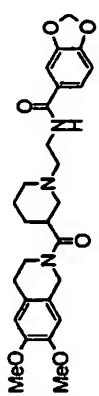
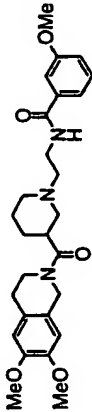
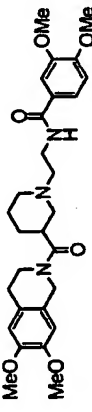
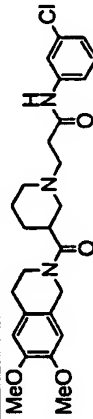
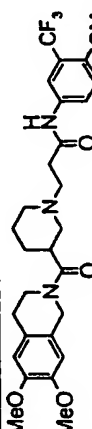
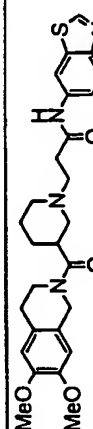
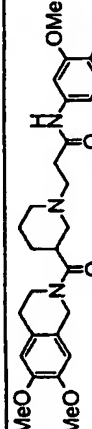
5		L-TA	m. p. : 174-175°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.41 (1H, brs), 1.69-1.75 (3H, m), 2.31 (1H, brs), 2.43 (1H, brs), 2.55 (2H, brs), 2.66 (1H, brs), 2.76 (1H, brs), 2.86 (2H, brs), 3.01 (3H, brs), 3.63-3.68 (2H, m), 3.71 (6H, s), 4.17 (2H, s), 4.45-4.61 (2H, m), 5.97 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.78-6.79 (1H, m), 6.83-6.85 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 9.98 (1H, s).
6		D-TA	m. p. : 175-177°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.40 (1H, brs), 1.64-1.78 (3H, m), 2.30 (1H, brs), 2.41 (1H, brs), 2.55 (2H, brs), 2.66-2.67 (1H, m), 2.86 (2H, brs), 3.01 (3H, brs), 3.60-3.65 (2H, m), 3.71 (6H, s), 4.17 (2H, s), 4.46-4.66 (2H, m), 5.97 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.78-6.79 (1H, m), 6.83-6.85 (1H, m), 6.93 (1H, dd), 7.29 (1H, d), 9.99 (1H, s).
7		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 113-116°C
8		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 157-159°C
9		HCl	m. p. : 182-185°C ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.46-2.00 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.82-3.10 (2H, m), 3.25 (2H, brs), 3.30-3.40 (1H, m), 3.50-3.80 (6H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.40-4.69 (2H, m), 6.10 (2H, s), 6.75-6.82 (2H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 8.60-8.75 (1H, m), 10.20 (1H, brs).

表 2 (続き)

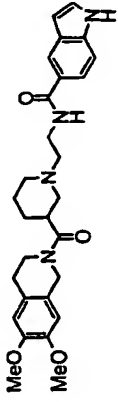
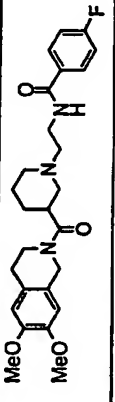
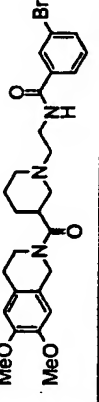
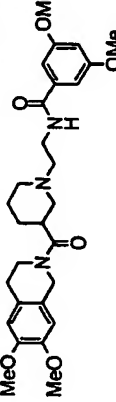
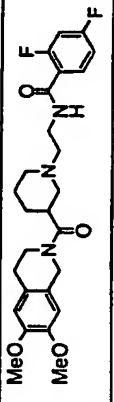
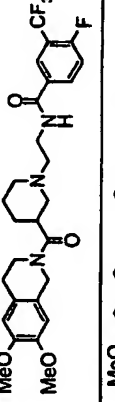
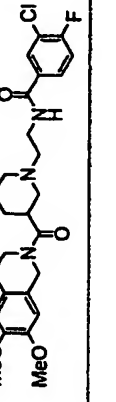
10		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 120-123°C 1H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.52 (1H, brs), 1.99 (3H, brs), 2.66-2.79 (2H, m), 3.10-3.45 (6H, m), 3.62 (2H, brs), 3.65-3.83 (9H, m), 3.86 (3H, s), 4.40-4.67 (2H, m), 6.75 (1H, s), 6.79 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.37-7.45 (2H, m), 8.68 (1H, brs).
11		HCl	m. p. : 199-202°C 1H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.46-2.00 (4H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.85-3.12 (2H, m), 3.26 (2H, brs), 3.50-3.75 (13H, m), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.42-4.69 (2H, m), 6.75-6.83 (2H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 8.73-8.83 (1H, m), 10.51 (1H, brs).
12		HCl	m. p. : 181-185°C
13		HCl	m. p. : 166-168°C
14		HCl	m. p. : 183-185°C
15		HCl	m. p. : 171-173°C

16		HCl	m.p.: 183-185°C
17		1/2 (CO ₂ H) ₂	m.p.: 179-180°C
18		1/2 (CO ₂ H) ₂	m.p.: 195-196°C
19		HCl	m.p.: 203-206°C
20		1/2 (CO ₂ H) ₂	m.p.: 180-181°C
21		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 182-185°C
22		-	m.p.: 159-160°C
23		-	m.p.: 155-164°C

24		(CO ₂ H) ₂	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): 1.83 (3H, brs), 1.99 (1H, brs), 2.68-2.81 (5H, m), 3.54-3.68 (6H, m), 3.71-3.73 (6H, m), 4.48-4.66 (2H, m), 5.95-5.96 (2H, m), 6.73-6.82 (3H, m), 6.97 (1H, brs), 7.28 (1H, s), 10.29 (1H, brs).
25		HCl	m.p.: 225-228°C
26		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 114-117°C
27		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 113-116°C
28		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 125-128°C
29		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 120-124°C
30		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 126-130°C

31		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 113-116°C
32		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 125-127°C
33		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 116-119°C
34		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 130-138°C
35		(CO ₂ H) ₂	m. p. : 124-133°C
36		(CO ₂ H) ₂	H-NMR (DMSO-d ₆) : 1.53 (1H, brs), 1.82 (3H, brs), 2.67-2.69 (1H, m), 2.78-3.36 (9H, m), 3.59-3.68 (3H, m), 3.71 (6H, s), 4.46-4.68 (2H, m), 6.74-6.81 (2H, m), 8.12-8.19 (2H, m), 8.60-8.61 (1H, m), 9.08 (1H, s).
37		-	m. p. : 150-151°C [α] _D = -37.0° (CHCl ₃ , C = 1.0)
38		-	m. p. : 154-155°C [α] _D = +35.8° (CHCl ₃ , C = 1.0)

表 2 (続き)

39		(CO ₂ H) ₂	¹ H-NMR (MSO-d ₆): 1.52 (1H, brs), 1.81 (3H, brs), 2.69-2.69 (1H, m), 2.78-3.35 (9H, m), 3.60-3.70 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.46-4.68 (2H, m), 6.53 (1H, s), 6.74-6.82 (2H, m), 7.42-7.44 (2H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.53 (1H, s), 11.36 (1H, s).
40		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 137-141°C
41		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 133-136°C
42		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 166-167°C
43		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 178-180°C
44		H ₃ PO ₄	m.p.: 186-188°C
45		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 111-112°C

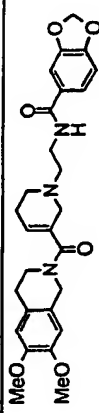
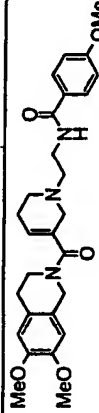

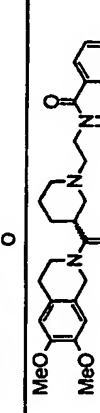
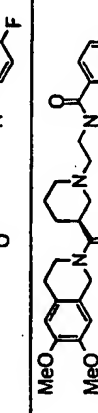
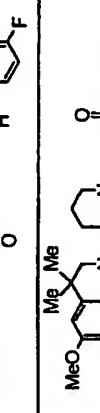
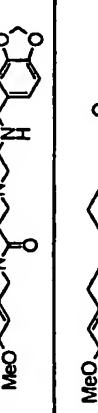
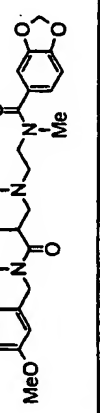
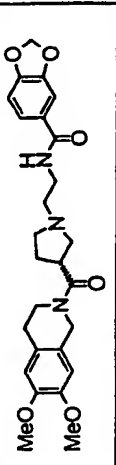
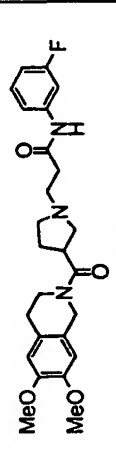
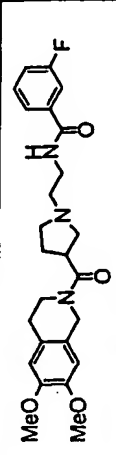
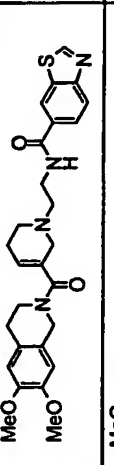
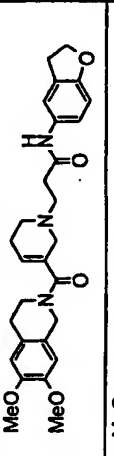
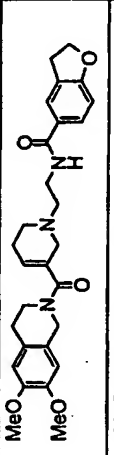
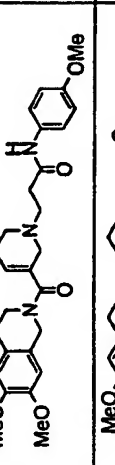
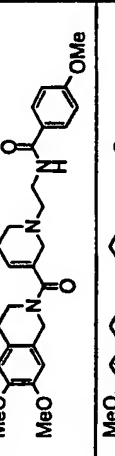
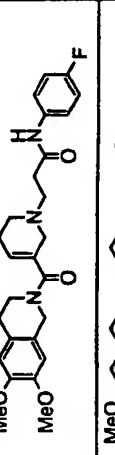
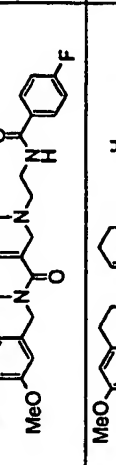
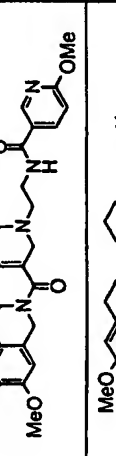
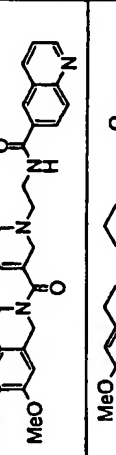
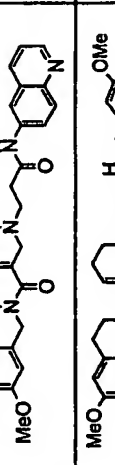
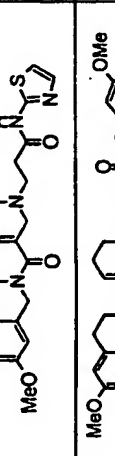
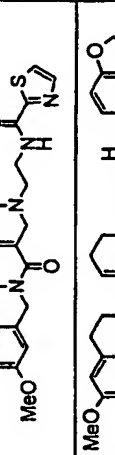
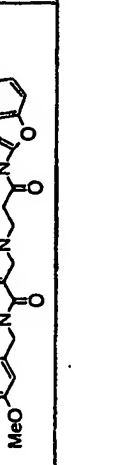
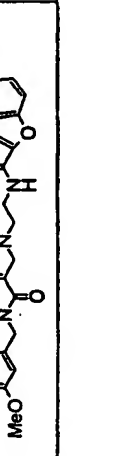

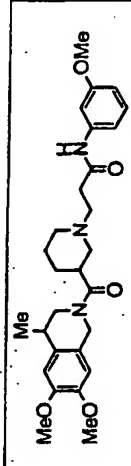
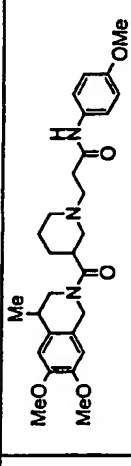
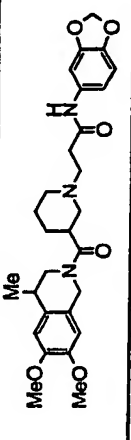
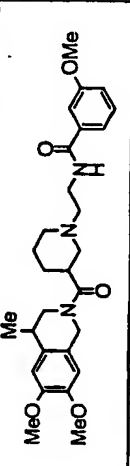
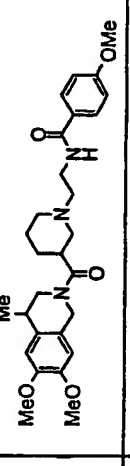
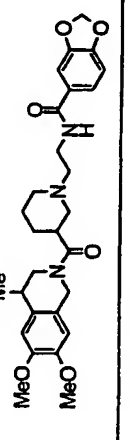
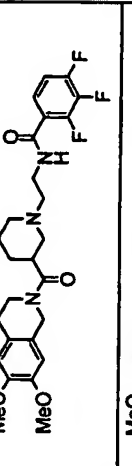
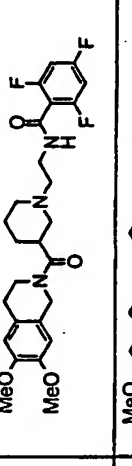
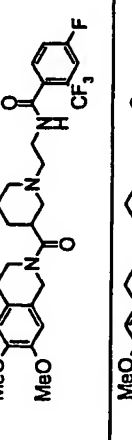
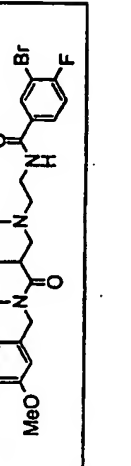
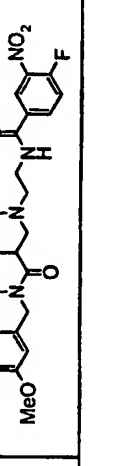
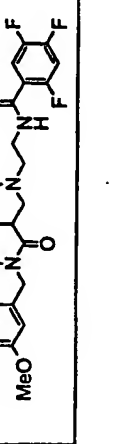
46		-	m.p.: 162-164°C
47		-	m.p.: 153-154°C
48		-	m.p.: 131-133°C
49		H ₃ PO ₄	m.p.: 197-199°C [α] _D = -20.0° (420, C = 1.0)
50		H ₃ PO ₄	m.p.: 187-191°C [α] _D = +20.5° (420, C = 1.0)
51		(CO ₂ H) ₂	m.p.: 138-140°C
52		(CO ₂ H) ₂	1-NMR (DMSO-d ₆): 1.49 (1H, brs), 1.76 (3H, brs), 2.62-3.12 (10H, m), 2.94-2.95 (3H, m), 3.70 (3H, brs), 3.70 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.47-4.61 (2H, m), 6.06 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, d), 6.95-7.02 (3H, m).
53		Fu	m.p.: 164-166°C [α] _D = +8.0° (420, C = 1.0)

表3

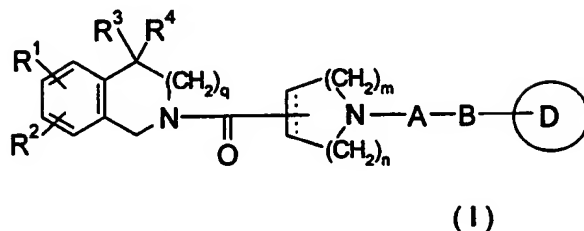
表 3 (続き)

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるイソキノリン誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A : 低級アルキレン、

B : $-C(=O)-NR^5-$ 、又は $-NR^5-C(=O)-$

R^1 、及び R^2 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、

R^3 、 R^4 、及び R^5 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、

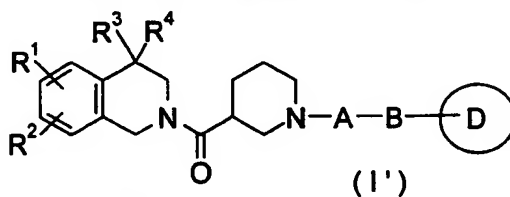
D環 : 置換されていてもよい炭化水素環、又は置換されていてもよいヘテロ環、

m : 1、2、又は3、

n : 0、又は1、

q : 1、又は2)

2. 下記一般式 (I') で示されるイソキノリン誘導体又はその塩。



(上記式中の記号は、それぞれ以下の意味を有する。

A : 低級アルキレン、

B : $-C(=O)-NR^5-$ 、又は $-NR^5-C(=O)-$

R^1 、及び R^2 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、

R^3 、 R^4 、及び R^5 : 同一又は異なって水素原子、低級アルキル、

D環 : 置換されていてもよい炭化水素環、又は置換されていてもよいヘテロ環、)

3. *N*-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-4-フルオロベンズアミド、*N*-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-3,4-メチレンジオキシベンズアミド、(3-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]-*N*-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパンアミド、*N*-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-4-メトキシ-3-メチルベンズアミド、*N*-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-3-メトキシベンズアミド、*N*-[2-[3-(6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジノ]エチル]-3,4-ジフルオロベンズアミド又はそれらの塩。

4. 請求の範囲1に記載されるイソキノリン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物。

5. I₁電流阻害作用を有する請求の範囲4に記載の医薬組成物。

6. 心拍数低下作用を有する請求の範囲4に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 417/14, A61K31/4725, 538, A61P9/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 417/14, A61K31/4725, 538, A61P9/10 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA, REGISTRY (STN)														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	WO, 98/13364, A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 April, 1998 (02.04.98) & AU, 9743197, A	1 - 6												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"><tr><td>* Special categories of cited documents:</td><td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td></tr><tr><td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td><td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td></tr><tr><td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td><td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td></tr><tr><td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td><td>"&" document member of the same patent family</td></tr><tr><td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td><td></td></tr><tr><td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td><td></td></tr></table>			* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention													
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone													
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family													
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means														
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
Date of the actual completion of the international search 31 July, 2000 (31.07.00)		Date of mailing of the international search report 08 August, 2000 (08.08.00)												
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.												

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 417/14,
A61K31/4725, 538, A61P9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ C07D401/06, 401/14, 405/14, 413/14, 417/14,
A61K31/4725, 538, A61P9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 98/13364, A1 (山之内製薬株式会社), 2. 4 月. 1998 (02. 04. 98) &AU, 9743197, A	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

31. 07. 00

国際調査報告の発送日

08.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4P 9159

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.